

筑波大学

博士（医学）学位論文

Trends in testicular malignancies in Japan
based on the data from hospital cancer registries

(院内がん登録のデータに基づく
本邦の精巣悪性腫瘍の動向)

2021

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

古城 公佑

目次

1	序論	5
1.1	精巣悪性腫瘍の診療の現況	5
1.1.1	概要	5
1.1.2	疫学	6
1.1.3	危険因子	7
1.1.4	組織学的分類	9
1.1.5	病期分類と治療戦略	13
1.2	希少がんの疫学調査と院内がん登録	17
1.2.1	精巣腫瘍の疫学調査の意義	17
1.2.2	大規模データベース解析と本邦における希少がん研究	18
1.2.3	本邦における院内がん登録の実際	19
2	目的	22
3	対象と方法	23
3.1	抽出基準と除外基準	23
3.1.1	施設名	23
3.1.2	局在コード	23
3.1.3	形態診断コード	23

3.1.1	年齢	24
3.1.2	医療連携状況毎の症例区分	25
3.1.3	適格症例数	25
3.1.4	病期分類	25
3.2	施設規模の分類	26
3.3	統計解析	27
3.4	倫理的配慮	27
4	結果	28
5	考察	31
6	統括	43
7	謝辞	44
8	出典	45
9	略語	46
10	図表	47
11	参考文献	59

1 序論

1.1 精巣悪性腫瘍の診療の現況

1.1.1 概要

精巣悪性腫瘍は、発生頻度が低く、いわゆる希少がんに分類される疾患である。精巣に発生する腫瘍は、組織型によらず片側の精巣の無痛性の結節や腫瘤として自覚される。そのほとんどが放置すると急速に進行し、遠隔転移を伴うことの多い、臨床的に悪性度が高い疾患である。精巣悪性腫瘍の本態は、形態学的にも臨床的にも多様な病態を呈する。最も代表的な組織型である胚細胞腫瘍は、1978年にシスプラチンをベースとした化学療法の有効性が報告されて以降、治療成績が飛躍的に向上し、進行例であっても集学的治療により 2014 年時点で 95%以上の患者で治癒が見込めると報告されている(1)。一方で精巣悪性腫瘍は、20～39 歳に好発することが知られているが、Kurobe らの研究によると、精巣悪性腫瘍治療後の症例の 60%が性腺機能低下に伴う生活の質の低下があったと報告している(2)。このように精巣悪性腫瘍は、学生や働き盛りの男性に好発し、精巣を喪失する点や、抗がん剤による深刻な後遺症など、さまざまな身体的、心理的な合併症に悩むサバイバーも少なくない。このことから精巣悪性腫瘍は、社会的にも重要性を増しつつある疾患である。

1.1.2 疫学

精巣悪性腫瘍は稀な疾患である。病態や遺伝子変異の研究の進展により精巣悪性腫瘍の形態は細分化されつつあるが、分類上大部分を占める胚細胞腫瘍であっても西洋諸国において10万人あたりわずか5~10人と報告されており、本邦における発生率は10万人あたり約1.3人とさらに稀である(3)。泌尿器科専門医にとっては、日常診療でしばしば遭遇する疾患ではあるものの、「人口10万人あたり6例未満」という厚生労働省の希少がんの定義に該当する(4)。一方で精巣悪性腫瘍は、多くの地域で20歳から39歳の青壮年の男性が発症する悪性腫瘍の9-29%を占めており、若年者に最も頻度の高い悪性腫瘍であるという特徴がある(5)。精巣悪性腫瘍の年齢標準化された発生率が最も高いのは、北欧、オーストラリア、ニュージーランドである(3)。その他の地域においては、米国の発生頻度は中間的で、アジア・アフリカでは比較的低いとされる(6)。様々な人種データを包含する米国における地域がん登録に基づくSEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベースによると、精巣悪性腫瘍は好発年齢が若い疾患の中でも、特に人種・民族による発生率の差異があることが知られており(5)、非ヒスパニック系白人、ヒスパニック系、ネイティブアメリカン、アジア系、黒人の順に発生率が高い(5)。SEER データベースによると男性の精巣悪性腫瘍の発生率は、人種・民族に関係なく、13歳頃から急速に増加し、29

歳にピーク（10万人あたり13人）がある(5)。そして加齢とともに減少し、75歳頃を最下点（10万人あたり1人）として、以降は悪性リンパ腫をはじめとする胚細胞腫瘍以外の悪性腫瘍により、超高齢者でわずかに増加する(5)。

諸家の報告によると過去に精巣悪性腫瘍の発生率は世界的に増加傾向であることが示唆されていた(7-9)。この傾向は特にヒスパニック系に顕著であったが、2000年以降の米国における報告によると、ヒスパニック系以外の白人においては精巣悪性腫瘍の発生率は、安定しつつある報告もある(10)。この報告では、ヒスパニック系とそれ以外の白人との差異に着目し、栄養状態の改善や肥満率、マリファナ依存症の蔓延、農薬や種々の化学物質への曝露との関連を指摘しているが、精巣悪性腫瘍の頻度が増加した明確な要因は不明である(10)。

一方で精巣悪性腫瘍の病期については、診断技術や疾患の認知度の高まりから、転移症例の割合が特に米国の白人において44.6%(1973-1977年)から27.3%(1998-2001年)へと、減少傾向にあるという報告もある(8)。

1.1.3 危険因子

胚細胞腫瘍は、精巣悪性腫瘍の少なくとも95%と大部分を占める組織型である(11)。このためこの節では、胚細胞腫瘍の危険因子について概説する。精巣胚細胞腫瘍の危険因子としては、停留精巣の既往、対側精巣の胚細胞腫瘍の既往、

家族歴、上皮内新生物の4つがある(11)。

停留精巣とは精巣が陰嚢内に触知できない病態を指す。男児において、後に精巣となる生殖腺は、母親の胎内にいるとき腹部に存在する。1歳までに大部分の男児において、精巣は陰嚢内へ下降すると言われるが、乳児期以降に停留精巣の状態にある男児は、これ以上の下降は見込めない。未治療の停留精巣がある男性は、患側精巣で胚細胞腫瘍と診断される相対危険度が4~6倍であり、小児期に精巣を陰嚢内に下降させる精巣固定術を実施することで相対危険度は2~3倍に減少する(12)。また片側の停留精巣症例であっても、健側精巣に胚細胞腫瘍を発症するリスクもあり、Akreによるとその相対危険度は1.74である(13)。

精巣の胚細胞腫瘍の既往がある男性は、対側の精巣に新たに胚細胞腫瘍を発症する可能性が12倍になる。ただし胚細胞腫瘍の発症頻度自体が稀であるため、既往のある男性であっても対側精巣に対する胚細胞腫瘍の15年間の累積発生率は2%程度である(14)。

胚細胞腫瘍には遺伝的素因があるとされ、精巣腫瘍の家族歴は最大の危険因子とされる(15)。第二度以内の近親者の相対危険度は、4~8倍に増加する(16)。

胚細胞腫瘍は、一部の例外を除いて上皮内新生物から発生することが知られている。この病変は、2004年までの精細管内胚細胞腫瘍 (intratubular germ cell neoplasia; ITGCN) というかつての名称に代わり、2016年のWHO分類で germ

cell neoplasia in situ (GCNIS)として定義されるようになった(17)。GCNISは、英語の略号であるが、適切な日本語訳を決めがたいことから、本邦における『精巣腫瘍取り扱い規約 第4版』では略号のまま表記されている(18)。GCNISは精巣機能低下と関連する所見とされ(19)、精子減少症など男性の不妊症患者にしばしば偶発的に発見される(20)。未治療のGCNISが進行する累積危険度は5年で約50%となるが、全てのGCNISが最終的に胚細胞腫瘍に至るかどうかは不明である(21)。

1.1.4 組織学的分類

精巣腫瘍は、組織学的に胚細胞腫瘍とそれ以外に大別される。

1.1.4.1 胚細胞腫瘍

胚細胞腫瘍は、セミノーマ、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌、胎児性癌、奇形腫の5種類の組織学的亜型のうち、いずれかの組織学的所見を伴う腫瘍の総称である。これらは単独で発生することもあるが、2種類以上の組織学的亜型を含む混合的な病理形態を有することもある。このため、前者を胚細胞腫瘍-単一型、後者を胚細胞腫瘍-混合型と分類することがある(22)。しかし臨床的な取り扱いの都合上、胚細胞腫瘍を分類する際には、純粋なセミノーマのみで構成される胚細胞腫瘍を単にセミノーマと呼称し、それ以外の胚細胞腫瘍はセミノーマの成分を含む

場合であっても、非セミノーマに大別することが多い。セミノーマは、非セミノーマと比較して10歳程度平均年齢が高いとされる(23)。精巣の発生学的な特性から大動脈周囲など後腹膜のリンパ節に転移を伴うことが多いが、抗がん剤の感受性が良いことから、適切な集学的治療により転移症例であっても治癒を目指す(11)。

また胚細胞腫瘍は、精巣外臓器に遠隔転移した後に精巣外の病変を残して精巣の原発巣が自然退縮する、いわゆる“burn-out”と呼ばれる状態を伴うことがある。この場合、原発巣の腫瘍を切除しても、その病理像は瘢痕組織のみであり、セミノーマにも非セミノーマにも分類できるとは限らない。精巣外の病変を生検して原発巣の組織型を推測できることもあるが、そうでない場合は「組織型不明な胚細胞腫瘍」に分類する(24)。

上述のセミノーマと非セミノーマは、基本的に GCNIS を共通の前駆病変とし、精巣実質の精細管組織から発生すると考えられる。GCNIS に由来する胚細胞腫瘍の遺伝子学的特徴として12番染色体短腕の重複 (i(12p)) の存在が挙げられる(25)。

例外的な病態としては精母細胞性腫瘍と思春期前型の奇形腫・卵黄嚢腫瘍がある。これらも胚細胞腫瘍の範疇ではあるものの、セミノーマや非セミノーマと異なり GCNIS から発生せず、i(12p)の存在を認めない。このため『精巣腫瘍取

り扱い規約 第4版』において GCNIS 非関連胚細胞と別枠で分類される(18)。

精母細胞性腫瘍は、セミノーマと類似した病理組織像を有し、50歳以降の症例報告が多い。また他の胚細胞腫瘍と混合せず、停留精巣などの危険因子と関連がないとされる(22)。純粋な精母細胞性腫瘍は基本的に転移を生じにくいですが、化学療法抵抗性の肉腫的なバリエーションを含む転移症例の報告もある(26)。また奇形腫・卵黄嚢腫瘍のうち、思春期前型と称されるものは、皮様嚢腫、類表皮嚢腫、高分化神経内分泌腫瘍(別名：単胚葉性奇形腫)、卵黄嚢腫-思春期前型などに細分される(27)。これらは、一部の例外的な報告を除けばいずれも遠隔転移はほとんど生じないとされる。

1.1.4.2 胚細胞腫瘍以外

『精巣腫瘍取り扱い規約 第4版』によると、胚細胞腫瘍以外の精巣腫瘍の組織型の分類として、性索間質性腫瘍、卵巣上皮型腫瘍、若年性肉芽腫、血管腫、血液リンパ組織性腫瘍、集合管と精巣網の腫瘍が挙げられている(18)。これらは精巣の悪性腫瘍だけでなく、一部良性腫瘍も含む分類である。そのほか同書には、傍精巣組織の腫瘍、精管および精巣付属器の間葉系腫瘍、転移性腫瘍も挙げられているが、厳密には精巣原発の腫瘍と言いがたい。胚細胞腫瘍以外の精巣悪性腫瘍は、比較的頻度の高い高齢者における悪性リンパ腫を除くと、希少がんである

精巣悪性腫瘍の中でもさらに稀有であり、その希少性と鑑別の困難さから、仮に良性腫瘍であっても、病理診断がつくまでは胚細胞腫瘍と同様の対応を受けることがほとんどである(11)。

性索間質性腫瘍は、文字通り性索成分、間質成分のいずれかからなる腫瘍である。精巣組織は、生殖細胞を支える索状のセルトリ細胞と男性ホルモンを分泌する間質細胞であるライディッヒ細胞から構成される。性索間質性腫瘍はこれらの細胞に由来するセルトリ細胞腫、ライディッヒ細胞腫、およびこれらの混合型に分類される。大部分の予後は良好であるが、稀に悪性の臨床経過をたどる症例もある。壊死、血管浸潤、核異型性などの所見から組織学的に良性と悪性の鑑別が試みられることもある(28)。

卵巣上皮型腫瘍は、卵巣の表面上皮型腫瘍に類似した腫瘍であり、漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、類内膜癌、明細胞腺癌、ブレンナー腫瘍、およびこれらの混合型に分類される。極めて稀な病態であるが、臨床的な良悪性は卵巣腫瘍に準じて腺腫、境界腫瘍、癌に分類される(29)。

若年性黄色肉芽腫は乳幼児に生じる組織球性の疾患である。自然退縮例もあり、その良悪性の分類や治療方針には議論がある(30)。血管腫は、海綿状、毛細血管性、類上皮性などの組織像を示す良性腫瘍であり、幅広い年齢層にみられる。

精巣の血管リンパ組織性腫瘍の 80-90%は、びまん性大細胞型 B 細胞性リン

パ腫 (Diffuse large B cell lymphoma; DLBCL) であり、そのほか濾胞性リンパ腫、節外性鼻型 NK/T 細胞リンパ腫、形質細胞腫、骨髄肉腫、Rosai-Dorfman 病もこれに分類される(18)。精巣の DLBCL は、リンパ節外に発生するリンパ腫の 1-2%を占めるに過ぎないが、50 歳以上の男性の精巣悪性腫瘍において鑑別に挙げるべき組織型とされる(18)。画像的に精巣に限局する症例であっても全身症状を伴うことが多く(31)、5 年生存割合は 48%と予後は相対的に不良である(32)。

集合管と精巣網の腫瘍には、良性の腺腫と悪性の腺癌がある。後者は高齢で、かつ生命予後が不良な報告があるが、症例報告数自体が非常に少数であるため、病理学的特徴は明らかになっていない(33)。

1.1.5 病期分類と治療戦略

前述したとおり、精巣悪性腫瘍は、病理診断がつくまでは胚細胞腫瘍の準じた方針で治療がなされることが多いため、本節では胚細胞腫瘍の病期分類と治療戦略について概説する。

1.1.5.1 病期分類と腫瘍マーカー

国際対がん連合 (Union for International Cancer Control; UICC) は、さまざまな腫瘍の病期を決定する上で、TNM 分類を作成している。TNM 分類は、原

発巣の広がり (T)、所属リンパ節転移の広がり (N)、遠隔転移の広がり (M) から構成され、さらに治療前の臨床的な分類である cTNM 分類と、術後病理組織学的分類である pTNM 分類がある(34)。精巣腫瘍は、これらに腫瘍マーカー (S) を加えた TNMS 分類を用いて病期を決定するという他臓器の悪性腫瘍にはない特徴がある。精巣腫瘍の腫瘍マーカーは、血清中の乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase; LDH)、 α -フェトプロテイン (alpha fetoprotein; AFP)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin; hCG) の 3 種類があり、その絶対値は予後の予想や治療方針を決定する上で重要な指標である。この指標は、遠隔転移の広がり (特に肺以外の他臓器への転移) と合わせた分類法である IGCCC (International Germ Cell Consensus Classification) として 1997 年から国際的に利用されている(35)。また、腫瘍マーカーのうち AFP と hCG は、非セミノーマに特異性が高い物質であり、仮に肉眼的な病変が確認されなくても、AFP や hCG が高値であれば、非セミノーマ成分が存在していると判断される(36)。

1.1.5.2 治療方針の決定

精巣の胚細胞腫瘍は、原発巣の退縮例を除けば、無痛性の結節や腫瘤を自覚して医療機関を受診する。胚細胞腫瘍は、初診時点で転移していることも多いため、

遅滞なく精巣とその付属物を一塊にして広範に摘出（高位精巣摘除術）し、病理組織学的な診断を急ぐのと並行して、CTなどの画像検査で精巣外病変の検索を進め、早期に治療方針を決定する必要がある（図1）。精巣外の病変が存在すると予想されるII期・III期では根治的な化学療法が必要になるのはもちろん、精巣に病変が限局するI期であっても再発の可能性を考慮して、長期間の厳重なサーベイランス、もしくは再発予防目的の術後補助療法を検討する。胚細胞腫瘍は、固形腫瘍の中でも化学療法に対する感受性が良く、進行例や再発例であっても治癒を目標とする。この際、組織学的に単一型のセミノーマは、放射線の感受性が良いことから、術後補助放射線照射が術後補助化学療法と同等の成績を有する治療として実施されることもある(37)。一方で非セミノーマと呼ばれる、単一型のセミノーマ以外の胚細胞腫瘍では、化学療法抵抗性の成分（特に奇形腫）を含む可能性があることから、画像的に精巣外病変が存在しない、あるいは消失した後でも必要であると判断される場合は、後腹膜リンパ節郭清術をはじめとした高侵襲の外科的治療を躊躇なく行うことにより残存病変の有無を確認する(38)。Nittaらの解析によれば、後腹膜リンパ節郭清術によって摘出された病変部に奇形腫が残存する割合は36.4%、その他悪性腫瘍が残存する割合は1.5%であった(39)。

1.1.5.3 治療成績の向上と中核施設の意義

胚細胞腫瘍に対する一次化学療法である、ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチンによる 3 剤併用療法 (bleomycin, etoposide, cisplatin; BEP) は、1987 年に開発されて以降、現在も標準療法であり続けている。今のところ BEP を凌駕する化学療法は、開発されていないが、予後不良群の胚細胞腫瘍の 5 年生存率は、1997 年の 48%(40)から 2019 年の 67%(41)に改善している。このことの背景には、様々な因子が関与していると考えられるが、Kawai は、ひとつの理由として骨髄抑制をはじめとした化学療法の合併症に対する支持療法が進歩したことによって、強度を維持した BEP が施行可能になったことが挙げている(42)。

Kawai の解析によると、骨髄抑制に対する支持療法である顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の登場により、BEP 相対用量強度は 0.87 から 0.98 に上昇した(43)。

さらに Kawai は、BEP の相対用量強度が 0.9 以上の症例と 0.9 未満の症例の 5 年生存割合は、それぞれ 86%、75%であることから、顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の登場により BEP の治療強度が維持され予後が改善する可能性を指摘している(43)。実際、欧州胚細胞腫瘍コンセンサスグループ (European Germ Cell Cancer Consensus Group; EGCCCG) は、一次化学療法では安易に薬剤の減量や治療間隔の延長をすべきではないとしている(44)。

ただし BEP には高用量のブレオマイシン投与に伴う、間質性肺炎のリスクに

は注意が必要である。特に高齢者や腎機能不良例などではリスクが高いため、50歳以上では、ブレオマイシンの使用を避けるべきとの報告がある(45)。高齢化が進展する現代においては、若年者と同様の治療方針を適応できない胚細胞腫瘍を診療する機会が今後増加する可能性がある。実際、筑波大学泌尿器科でも様々なリスクを抱えた高齢者の胚細胞腫瘍の治療を経験したことがある(46)。このように、はじめから肺合併症を有するなど特にリスクが高い症例について、軽減化学療法のレジメンは確立されていない。Inaiらは、2000年から2010年までの筑波大学および関連施設における胚細胞腫瘍症例を解析し、リスクの高い症例であっても管理を一元化することで優れた臨床転帰が得られることを報告している(47)。EGCCCGでは、高リスク症例に対して合併症の管理の経験が豊富な人員や医療設備が充実している中核施設での管理を推奨している(48)。

1.2 希少がんの疫学調査と院内がん登録

1.2.1 精巣腫瘍の疫学調査の意義

上述のように精巣悪性腫瘍は、発生頻度の比較的低い希少がんであるが、患者のリスクを適切に評価し、可能な限り治療強度を維持することで治癒を目指せる疾患でもある。Sekineは、「典型例と距離のある症例」、すなわち疾患多様性の広がりをも十分に検討することが疾患概念を確立するのに有用であるとしてい

る(49)。精巣腫瘍に関しても、BEP 以降、新たな治療は開発されていないが、症例に対する経験の蓄積によって精度の高い症例の層別化が可能となり、治療成績は向上しつつある。

本邦の総人口に対する 65 歳以上の割合は世界一の水準である。さらに 2000 年の 17.4%から 2016 年には 27.3%まで上昇しており、世界でも類をみない速度で高齢化が進行しつつある(50)。精巣悪性腫瘍に関する疫学調査の結果は、各国からなされているが、本邦の最新の統計データを用いることで疫学的知見だけでなく、医療連携を含めた診療状況についても新たな知見が得られることが期待される。また精巣悪性腫瘍の病態や遺伝子変異に関する研究の進展から、組織的分類の細分化が進んでおり、未知の部分が大きなこれらの超希少がんの診療状況についても新たな情報が得られる可能性がある。

1.2.2 大規模データベース解析と本邦における希少がん研究

医療情報を再利用することの有用性は以前から知られており、がん領域においては各医療機関の症例台帳から、関連病院における診療科データベース、学会での臓器別がん登録、中核機関の連携による院内がん登録、そして国全体としての登録事業と発展してきた歴史がある。大規模データベースを一元的に管理することで、疾患のより正確な動態が把握できるようになり、事務的にも学術的に

も最大の効果と効率が期待される。希少がんについての疫学データは、米国の SEER を解析した人口ベースの研究から得られたものが代表的であり、本邦でも院内がん登録を利用し、希少がんの診療において効果的な情報を収集する試みがなされている(51, 52)。

1.2.3 本邦における院内がん登録の実際

Kanayama によると、疫学調査のための、がん登録事業には3つの方向性がある(53)。すなわち、「(1) 最小限の登録項目で全例登録を目指す」、「(2) 限られた施設において詳細なデータを集積する」、「(3) 詳細なデータを全施設で全例登録する」である。治療法や予後を含めた詳細な解析を可能にするためには、(3)を行うことが理想的であるが、膨大な労力と経費が必要となるため、これまで小規模から中規模の多施設共同研究として(2)が実施されるか、学会主導で(1)が行われるに過ぎなかった。泌尿器科領域においては、日本泌尿器科学会に「がん登録推進委員会」が発足し、3~5年毎に、膀胱癌、前立腺癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍、腎癌の登録が行われてきたが、日本泌尿器科学会の基幹教育施設の30-35%が登録している(53)に過ぎず、正確な疫学調査を行うには限界があった。

2007年以降、本邦の院内がん登録は、厚生労働省によって割り当てられた、がん診療連携拠点病院 (designated cancer care hospital; DCCH) から、全ての

がん症例を対象に院内がん登録データを集積している。がん登録事業が開始して以降、都道府県が指定する、その他の登録対象となる病院も増加傾向にある。DCCH やその他の指定病院は、2012 年の 422 施設から 2015 年の 751 施設に増加している。この結果、院内がん登録データベースは、2015 年までに日本の新規がん症例の少なくとも 67%をカバーするようになり、以降も増加傾向にある(54-56)。

院内がん登録では、各施設でトレーニングを受けた専属の登録担当者が、統一された基準に則り各がん症例を登録している。現在、筑波大学と国立がん研究センターが共同で解析中の院内がん登録データベースにおいては、2012 年 1 月から 2015 年 12 月までの期間に登録された泌尿器科関連臓器の悪性腫瘍の情報が 762 施設から 505,486 症例分、登録されている。DCCH 等における医療の状況を的確に把握するための情報として、登録された施設名と受診経路、患者背景(年齢、性別)、国際疾病分類腫瘍学 第 3 版 (International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition; ICD-O-3) に基づく腫瘍の局在と形態診断、UICC TNM 分類 (第 7 版) に基づく病期、初期治療の内容が匿名化処理された状態で利用可能である。

今回、この大規模データベースの中から精巣悪性腫瘍のデータを抽出することで、本邦における精巣悪性腫瘍の新たな疫学的知見や診療に関する動向を得

られると考えた。

2 目的

本研究では、日本の精巣悪性腫瘍診療の現状を明らかにすることを目的とした。具体的には、2012年1月から2015年12月までの期間に登録された泌尿器科関連臓器の悪性腫瘍の大規模データベースを用いて、精巣悪性腫瘍のデータを抽出し、精巣悪性腫瘍の各組織型の頻度と年齢的特性、年代や病期による症例数の差異、および施設規模による集約化の状況を明らかにする。

3 対象と方法

3.1 抽出基準と除外基準

3.1.1 施設名

今回、胚細胞腫瘍の症例数によって施設の規模を分類するため、施設名が同定できる症例データを抽出した。

3.1.2 局在コード

腫瘍の局在については、精巣（C62）を抽出することにした。精巣は、さらに停留精巣、下降精巣、精巣-部位不明の分類がデータから得られた（表1）。

3.1.3 形態診断コード

局在コードで抽出したデータセットに含まれるすべての形態診断コードを列挙し、『精巣腫瘍取り扱い規約 第4版』に掲載されている組織型のうち、胚細胞腫瘍、性索間質性腫瘍、卵巣上皮型腫瘍、若年性肉芽腫、血管腫、血液リンパ組織性腫瘍、集合管と精巣網の腫瘍のいずれかに該当すると判断されたものと突合し、さらに末尾が悪性腫瘍（/3）もしくは上皮内癌（/2）のみを抽出した（表2）。この際、厚生労働省の勧告にしたがい、個人情報保護の観点から、非常に希少な組織型で登録患者数がごく少数の場合は同じカテゴリーにまとめ、それで

も 10 例に満たない場合は、概数のみ提示することとした。今回、傍精巣組織の腫瘍、精管および精巣付属器の間葉系腫瘍、転移性腫瘍のデータも少数含まれていたが、精巣原発とは言い難いため、抽出しないこととした。表の記載の一部で取り扱い規約と ICD-O-3 の間で同一のコードで表記が異なっていたものは、後者に表記を合わせた。コード亜分類が不明なものは、“NOS” (nothing otherwise specified) と記載した。今回抽出したデータセットにはごく少数の末尾が/3、/2 以外の腫瘍も含まれた。これは良性腫瘍と診断されたものであるが、院内がん登録では本来登録の対象となるものではないため今回、抽出の対象としなかった。

3.1.1 年齢

小児の症例の多くは、小児がん診療病院（小児がん拠点病院、小児がん連携病院）に受診することが予想される。今回のデータベースには、成人診療をしない小児がん診療病院 14 施設すべてが登録施設の対象になっていなかったため、小児科で扱う 15 歳までの症例データが不十分である判断した。本研究では年齢を 10 歳ごとに層別化して解析するため、20 歳未満の症例を除外することにした。年齢の解析にあたっては、形態診断コードの一部は成人と小児で異なっているものが設定されているため、小児を除外することによる年齢の誤差は許容することにした。

3.1.2 医療連携状況毎の症例区分

今回のデータベースには医療連携の状況を区別するために以下の症例区分コードが振られている（表 3）。

このうち症例区分 1, 4, 5, 8 は、同一症例が複数施設で登録されている可能性が高く、登録施設で初回治療が開始された症例区分 2, 3 のみを抽出することにした。

ただし症例区分 4 は、高リスク症例、難治症例、再発症例などの理由により、中核施設に紹介された後に 2 次化学療法や残存病変の外科的切除が試みられた可能性があり、登録施設で治療歴のある「のべ症例数」が意味をもつと考えられた。このため、中核施設での集約化を評価する際は、症例区分 2, 3, 4 を抽出した。

3.1.3 適格症例数

図 2 に抽出基準・除外基準をまとめた。

最終的に成人・登録施設で初回治療が開始された精巣悪性腫瘍は 6510 例、さらに症例区分 4 を加えると 8203 例が抽出され、適格症例とした。

3.1.4 病期分類

胚細胞腫瘍症例は、UICC の TNM 分類 第 7 版に則り I 期, II 期, III 期に分類

され、血液リンパ組織性腫瘍は、Ann Arbor 分類(57)に則り I 期, II 期, III 期, IV 期に分類されたデータがそれぞれ登録されている。

院内がん登録では、臨床病期と病理病期の両方が登録されている。解析にあたり、臨床病期を採用したが、一部症例で臨床病期が未入力であったため、Okuyama の先行研究(56)に準じて、病理病期をこれに代用した。

解析を単純化するため、胚細胞腫瘍症例は I 期と II 期以上、血液リンパ組織性腫瘍は II 期以下と III 期以上の 2 群に分類した。

3.2 施設規模の分類

成人・登録施設で初回治療が開始された「重複を含まない症例数」、および成人・登録施設で治療歴ある「のべ症例数」データから、施設毎の全症例数を算出し、その度数に応じて施設規模を「1 例以上 10 例未満」、「10 例以上 20 例未満」、「21 症例以上 30 例未満」、「30 例以上」の 4 群に分類した。

2012 年から 2015 年までの 4 年間に登録されたデータベースであるが、参加施設によって登録開始時期が異なっていた。このため、各施設の全症例数を登録指定年数で割り、4 をかけることで補正全症例数とした。

施設規模の算出と補正には SQL 言語を使用した。

3.3 統計解析

年代は若年者の解析において 20 歳以上 30 歳未満、30 歳以上 40 歳未満、40 歳以上の 4 群、高齢者の解析において 50 歳未満、50 歳以上 60 歳未満、60 歳以上 70 歳未満、70 歳以上 80 歳未満、80 歳以上の 5 群の順序尺度とした。病期は 2 群、施設規模は 4 群の順序尺度とした。順序尺度毎の症例数の差を評価するために χ^2 検定を用いた。有意水準は <0.05 とした。すべての χ^2 統計は、JMP 14 ソフトウェア (SAS, Cary, NC) の Categorical Response Analysis モジュールで実施し、全体の割合から算出される期待値と実際の割合が等しいことを帰無仮説として評価した。

3.4 倫理的配慮

研究実施に際して、筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得た (H29-267)。また上述のように個人情報保護の目的で厚生労働省の勧告により、希少な組織型で登録患者数が 10 例未満の場合は、概数のみを提示した。

泌尿器科関連臓器の悪性腫瘍の情報が登録されたデータセットは、共同研究者であるがんセンターで欠落データを可能な限り補足され、個人を特定できる情報を抹消した状態で当院に提供された。データの抽出と解析は当院の外部から切り離されたコンピュータを用いて実施した。

4 結果

計 6,510 例（623 施設分）の精巣悪性腫瘍患者の症例を解析した（表 4）。

623 施設のうち 605 施設が 1 例以上の胚細胞腫瘍症例の初回治療を経験していた。最も多かった組織型はセミノーマ（60.3%）で、次いで非セミノーマ（24.1%）、DLBCL、（13.1%）であった。

表 4 に、腫瘍組織型別の年齢分布も付記した。5,577 人の胚細胞腫瘍症例の年齢の中央値と平均値は、それぞれ 38 歳と 39.8 歳であった。セミノーマ症例の平均年齢は 41.4 歳で、非セミノーマ患者の 35.4 歳よりも高かった。血液リンパ組織腫瘍症例の平均年齢は 67.8 歳であった。組織型は DLBCL が最も多く、血液リンパ組織腫瘍症例全体の 94.8%を占めていた。悪性性索間質性腫瘍は 14 例が登録され、その平均年齢は 58.4 歳であった。

図 3(a)に示すように、全胚細胞腫瘍症例の年齢分布は、30-40 歳（2,025 例）にピークがあり、次いで 40-50 歳（1,534 例）が多かった。セミノーマ症例の年齢分布も同様の分布を示したが、非セミノーマ症例の年齢分布は、30-40 歳（591 例）に大きなピークがあり、次いで 20-30 歳（531 例）が多かった。このように胚細胞腫瘍症例におけるセミノーマの割合は、高齢者で高くなっており、30-40 歳の症例では 69.7%、50 歳以上の患者では 80.4%に上昇していた。

全胚細胞腫瘍症例で病期データが欠損しているものを除くと 5,373 例あった。

全胚細胞腫瘍における II 期以上の割合は、20-30 歳の患者は期待値と比較して有意に高かった (図 3b、27.0%、975 例中 263 例、 $p=0.019$)。II 期以上の割合は、30-40 歳、40-50 歳、50 歳以上の患者では、それぞれ 22.9%、22.5%、21.8% とほぼ同等で期待値と比較して有意差はなかった。

50 歳以上の高齢の精巣悪性腫瘍は 1860 例あり、このうちセミノーマは 802 例 (43.1%)、非セミノーマは 162 例 (8.7%)、DLBCL は 794 例 (42.7%) であった。図 4 は、50 歳未満の症例をまとめ、50 歳以上の症例を 10 歳ごとに層別化した組織型毎の症例数の分布を示している。50-60 歳の症例では、セミノーマが 566 例 (69.0%) と大部分を占めた。一方、60 歳以上の症例では DLBCL が 674 例 (64.8%) と最も多く、70~80 歳の 296 例 (74.6%) が DLBCL の最頻値となった。

DLBCL 症例で病期データが欠損しているものを除くと 722 例あった。図 5 は、DLBCL 症例における年代別の III 期以上の割合を示したものである。70-80 歳、80 歳以上の DLBCL 症例では、III 期以上の症例が、それぞれ 38.4%、38.3% を占めていた。

表 5 は、4 年間の登録期間中、登録施設で初回治療が開始された胚細胞腫瘍の症例数で施設規模を定義し、この施設規模毎に層別された症例数のデータをまとめたものである。20-29 例の規模の施設、30 例以上の規模の施設で初回治療

が開始された胚細胞腫瘍の症例数は、それぞれ 42 (6.9%)、19 (3.1%) にとどまった。II 期以上の割合は、施設規模によって有意差はなかった (図 6)。

一方で成人・登録施設で治療歴ある「のべ症例数」で施設規模を層別化し、同様の分析をすると、表 6 に示すように、20~29 例の規模の施設の症例数は 66 (10.8%)、30 例以上の規模の施設の症例数は 38 (6.2%) に増加した。症例区分 4、すなわち初回治療開始後に紹介された胚細胞腫瘍のうち 625 例 (47.5%) が 30 例以上の規模の施設で治療を受けていた。

5 考察

解析対象のデータベースから、精巣悪性腫瘍 6,510 例のデータが得られた。各データの施設名を集計すると本データベースの対象となった DCCH 等 762 施設のうち 623 施設 (81.8%) が精巣悪性腫瘍の初回治療を 1 例以上経験していることがわかった。これは、精巣悪性腫瘍の疫学研究に関して、最大の症例数であり、院内がん登録のデータベースを用いた最初の報告である。本邦における精巣悪性腫瘍の動向について、今回の解析により得られた知見について考察する。

精巣悪性腫瘍 6,510 例中、胚細胞腫瘍と血液リンパ組織腫瘍で 6,488 例 (99.7%) を占めており、その他の組織型の希少性が改めて浮き彫りになった。胚細胞腫瘍と血液リンパ組織腫瘍以外で精巣に発生する腫瘍に、性索間質性腫瘍、卵巣上皮型腫瘍、若年性肉芽腫、血管腫、集合管と精巣網の腫瘍が知られている。これらのうち良性腫瘍であるものは院内がん登録の対象とならないため、仮にデータベースに登録されていたとしても今回抽出しなかった。このため若年性肉芽腫と血管腫は最初から抽出の対象とはならず、性索間質性腫瘍、卵巣上皮型腫瘍、集合管と精巣網の腫瘍は一部のみ抽出された。今回、性索間質性腫瘍が、胚細胞腫瘍と血液リンパ組織腫瘍に次いで症例数が多い精巣悪性腫瘍であったが、その症例数は 14 例と、今回解析対象となった精巣腫瘍のわずか 0.2% を占めるに過ぎなかった。Campbell らの集計によると、過去に報告された性索間質性腫瘍

80 例中 70 例 (88%) が良性であり (58)、一般に性索間質性腫瘍の大半は良性腫瘍であるとされている。このため性索間質性腫瘍の頻度を今回過小評価していると考えられる。一方で本邦においては Minei らが性索間質性腫瘍の 4 例中 3 例が悪性であったと集計しており (59)、本邦における性索間質性腫瘍の報告自体が少ない。このため今回 2012 年～2015 年の 4 年間で少なくとも 14 例の性索間質性腫瘍が本邦でも発生していることが判明したことは今後希少な組織型を有する精巣腫瘍の疫学調査をする上で意義があると考えられる。同様に胚細胞腫瘍のうち、セミノーマと非セミノーマ以外の希少な組織学的亜型についても、本邦において先行研究がほとんどないが、精母細胞性腫瘍が 28 例、高分化神経内分泌腫瘍が 13 例と、これらの組織学的亜型も確実に本邦で発生しているという事実を示すことができた。一方で本研究において皮様嚢腫や類表皮嚢腫といった思春期前型に分類される胚細胞腫瘍は抽出されなかった。これは本研究では 20 歳未満の症例を解析対象から除外したことが影響していると考えられる。なお個人情報保護の観点から概数のみの提示となったが、卵巣上皮型腫瘍と集合管と精巣網の腫瘍もごく少数のみ本邦で発生することが確認された。それぞれの組織学的亜型については、前者は粘液性のう胞腺癌のみ、後者は腺癌のみが抽出され、これら以外の組織学的亜型は確認できなかった。このことから、これらの組織型が極めて僅少であることが示唆される結果となった。

序論で述べたとおり精巣悪性腫瘍は、若年者で最も頻度の高い悪性腫瘍であり、その大部分は胚細胞腫瘍である。今回集計した胚細胞腫瘍 5577 例を解析した結果、2012 年から 2015 年までの 4 年間に診断された胚細胞腫瘍症例の年齢の中央値は 38 歳、平均値は 39.8 歳であった。精巣胚細胞腫瘍の年齢構成について諸外国における最近の先行研究を参照すると、2010 年～2016 年の米国（単一施設、n=154）のヒスパニック系と非ヒスパニック系白人における平均年齢は、それぞれ 29.7 歳、35.7 歳(60)、1992 年～2009 年のスペイン（単一施設、n=106）における平均年齢は 30.8 歳(61)、2004 年～2014 年のスペイン（単一施設、n=91）における平均年齢は 31.8 歳(62)、1990 年～1999 年のフランス（単一施設、n=159）における平均年齢は 29.0 歳(63)、2000 年～2011 年（単一施設、n=130）における平均年齢は 33.1 歳(63)と報告されている。また、2000 年～2011 年のニュージーランドがん登録データベースの解析によると、白人（n=969）、マオリ族（n=332）、ポリネシア系（n=47）、アジア系（n=36）における年齢の中央値は、それぞれ 38 歳、31 歳、32 歳、30 歳(64)という結果であった。研究結果ごとに結果に差異があるのは、人種や民族間の相違、あるいは生活習慣や環境因子の相違によるものである可能性があるが、本研究の結果で得られた精巣胚細胞腫瘍症例の年齢の平均値と中央値は、最近の先行研究の結果の中で最も高いものであった。

また、本研究の比較対照となる先行研究に、日本泌尿器科学会の「がん登録推進委員会」が実施した疫学調査がある。2002年に発足した同委員会によって、2005年の症例が233施設から448例、2008年の症例が358施設から774例、合計1222例が登録された(53)。このうち精巣原発の胚細胞腫瘍1121例を対象としたMikiらの報告(65)によると、胚細胞腫瘍症例の年齢の中央値、平均値は、それぞれ36歳、37.0歳であった。これと比較して本研究における胚細胞腫瘍の年齢は、中央値、平均値ともに2歳高かった。同じ本邦からの報告であっても本研究から得られた年齢の方が高かった理由として、先行研究と本研究において、サンプルサイズ(1,121人と5,572人)や研究対象施設(日本泌尿器科学会の基幹教育施設とDCCH等の指定登録施設)の差異、その他症例の抽出条件等、研究デザインの違いが考えられる。さらに精巣胚細胞腫瘍のリスクのある全男性人口の年齢構成の変化も考慮する必要がある。本研究は横断的研究であるため、背景母集団から年齢調整した正確な統計値を求めることに限界があり、この観点においては年齢の上昇の要因について明確な結論をくだすことは難しい。しかし、本邦の国勢調査の結果を参照すると、日本に在住する全男性の平均年齢は、2005年の41.9歳から2015年には44.8歳に上昇していることから、やはり本邦における人口構成の高齢化の影響は無視できない(66)。精巣胚細胞腫瘍の平均年齢の動向については、それぞれ相反する研究結果がある。精巣胚細胞腫瘍の

平均年齢が若年化しているという研究(7, 67, 68)は、精巣胚細胞腫瘍の発生頻度自体が増加傾向であるという研究結果に付随して報告されることが多く、Richiardi らは、若年化の背景に新生児期の何らかの環境因子の曝露による、いわゆる「出生コホート現象」があると推定している(69)。一方で精巣胚細胞腫瘍の平均年齢の上昇を示した報告に Ruf らの研究(70)がある。Ruf らは、1976 年～2010 年のドイツの 2 つの施設で治療を受けた 2482 例の精巣胚細胞腫瘍症例を 1990 年以前、1990 年～1994 年、1995 年～1999 年、2000 年～2004 年、2005 年～2010 年の 5 つのコホートに分類して解析し、精巣胚細胞腫瘍の平均年齢が上昇傾向にあることを示している。Ruf らは、この理由は不明としているが、同一施設の症例であるため少なくとも選択バイアスによる差異ではないと考察している。また Stang らは、Ruf らの論文に対する Letter to Editor(71)の中でこの理由について以下のように検討している。Stang らは、ドイツの 3 つの連邦州(ブランデンブルク州、メクレンブルク・フォアポンメルン州、ザクセン州)における 1996 年から 2008 年までの人口ベースのがん登録データの中で既に Rusner らによって解析済みのもの(72)を再度分析した。この結果、このデータベースにおける全男性人口の平均年齢が 1996 年の 37.9 歳から、2008 年の 43.2 歳に上昇し、精巣胚細胞腫瘍の平均年齢も 1996 年の 36.3 歳から 2008 年の 38.4 歳に上昇していることから、精巣胚細胞腫瘍の平均年齢の上昇は、背景となる男

性の年齢分布の変化の影響を受けている可能性があるとの仮説を提示している。

多くの先行研究においてセミノーマの好発年齢は、非セミノーマの好発年齢より10歳程度若いことが知られており、本邦における高齢化は、精巣胚細胞腫瘍のうち、セミノーマと非セミノーマの発生頻度比にも影響を及ぼしている可能性がある。先行研究との比較のため、精巣胚細胞腫瘍の組織型をセミノーマと非セミノーマに限定すると、本研究では精巣胚細胞腫瘍5495例中、セミノーマ症例は3,925例(71.4%)であった。本邦において2005年と2008年の登録症例を解析したMikiらの報告によると、精巣胚細胞腫瘍1088例中、セミノーマ症例は673例(61.9%)であり(65)、これと比較すると本研究ではセミノーマの割合が増加していた。ドイツで1976年～2010年の精巣胚細胞腫瘍症例の平均年齢の上昇を指摘したRufらも、セミノーマの割合が1990年以前の30.9%から、2005年～2010年の56%まで増加したと報告している(70)。これについてStangらは、Rufらの論文に対するLetter to Editor(71)の中でセミノーマの割合の増加は、背景となる男性の年齢分布の変化で説明可能としている。

本邦において2005年と2008年の登録症例のうち精巣胚細胞腫瘍の高齢症例に着目したKawaiらの二次解析(73)によると、20歳以上のセミノーマ症例699例のうち、40歳以上の症例は298例(42.6%)、非セミノーマ症例の場合は、389例のうち102例(26.2%)と報告している。本研究ではセミノーマと非セミノーマ

マにおける 40 歳以上の症例の割合は、それぞれ 52.0%と 28.5%であった。このため平均年齢が上昇している点では、セミノーマの方が非セミノーマより高年齢化が進んでいる可能性がある。近年の研究から胚細胞腫瘍は一部の例外を除いて GCNIS という共通の前駆病変に続発すると考えられている。また GCNIS は出生前の始原生殖細胞に由来し、さらに胚細胞腫瘍の危険因子に家族歴があることから、胚細胞腫瘍の発生自体には先天的な遺伝的病因の存在が示唆される(74)。一方で胚細胞腫瘍に様々な組織学的亜型が存在していることから、胚細胞腫瘍の形成には出生後に何らかの環境因子が関わっている可能性も指摘されている(74, 75)。前述の通り本研究は人口ベースの研究ではないため、胚細胞腫瘍の高年齢化の理由を説明することはできないが、セミノーマが非セミノーマに比べて高年齢化が進んでいることから、単に国内の男性人口の高齢化だけではなく、環境や職業上の未知の危険因子への曝露など、他の要因が寄与している可能性も否定できない。

血液リンパ組織性腫瘍は、70 歳以上の精巣悪性腫瘍症例において主要な組織型として知られている。本研究において血液リンパ組織性腫瘍症例は、精巣悪性腫瘍症例全体の 14.0%を占めていた。血液リンパ組織性腫瘍が精巣悪性腫瘍全体に占める割合に関する報告はほとんどないが、多くの文献で 1983 年～1992 年のデンマークにおける人口ベースの罹患率 (10 万人あたり 0.26 [人年]) (76)

を引用し、精巣腫瘍自体の一般的な罹患率と比較することで5-7%未満という概数を提示していることが多い(77)。欧米諸国と比較して本邦では胚細胞腫瘍の頻度が低いため、本研究では相対的に血液リンパ組織性腫瘍の割合が高くなった可能性が考えられる。本研究の血液リンパ組織性腫瘍症例の年齢の中央値と平均値は、それぞれ69歳と67.8歳であった。血液リンパ組織性腫瘍症例のほとんどはDLBCLであり、血液リンパ組織性腫瘍症例の94.0%を占めていたが、これは先行研究と同等であった(77)。DLBCL患者の年齢分布は、70~80歳にピークがあり、次いで60~70歳が多い結果となった。したがって、本邦における高齢化は、精巣悪性腫瘍に占める血液リンパ組織性腫瘍症例の割合にも影響していると考えられる。セミノーマが主要な組織型である50~60歳の男性とは対照に60歳以上の男性ではDLBCLが最も多い。また、70~80歳、80歳以上になると、III期以上の病期の症例の割合が増加する傾向にあった。進行例であっても発熱、盗汗、体重減少など臨床的に典型的な全身症状を伴うDLBCL症例は25%に過ぎず、胚細胞腫瘍と鑑別が難しいことも多い(11)。このため高齢の精巣腫瘍症例では術前からDLBCLの可能性を疑い、遅滞なく血液腫瘍の専門医に紹介することが重要と考えられる。

以上のように、精巣悪性腫瘍は他の悪性腫瘍と比較して発症年齢は低い腫瘍である一方で、男性人口の高齢化に伴い、本邦では高齢症例を診療する機会が増

加しつつあると考えられる。特に精巣悪性腫瘍の大部分を占める胚細胞腫瘍症例は若年層に好発する腫瘍であり、先行研究では 50 歳以上の割合は 5.6~11.6%と報告されている(73, 78, 79)が、本研究においては胚細胞腫瘍の全症例の 27.5%が 40-50 歳、17.9%が 50 歳以上という結果となった。また胚細胞腫瘍について年代間での病期の差は、20-30 歳でわずかに II 期以上の割合が高かったが、それ以外の 30 歳以上の年代では同等であった。このため胚細胞腫瘍が疑われた症例では、高齢者であっても若年者と同様に、進行が早く臨床的に悪性度の高い場合があることを念頭に置く必要がある。特に転移を伴う精巣胚細胞腫瘍では、40 歳以上の症例で再発や死亡が多く、生産年齢であっても比較的高齢であること自体が予後不良因子となることが報告されている(80)。Feldman によると 50 歳以上の症例の 60%が一次化学療法中に有害事象のため治療の中止、遅延、レジメンの変更に至ったと報告している(79)。また標準的な一次化学療法である BEP において、ブレオマイシンの肺毒性は、年齢に依存する重大な副作用である。Simpson らは、50 歳以上の 11 例中 3 例が致命的な間質性肺炎を発症したと報告している(81)。このため 50 歳以上など危険因子を有する症例に対しては、ブレオマイシンを省略する代わりにエトポシドとシスプラチンの 2 剤の投与回数を増やすことで治療強度を維持する試みもある(45)。

精巣胚細胞腫瘍において高齢症例などリスクが高い症例や転移を伴った進行

症例を適切に管理するためには、合併症の管理の経験が豊富な人員や医療設備が充実している中核施設に症例を集約化させることが国際的に推奨されている(48)。実際、海外からの報告によると、管理の集約化により、進行症例の生命予後が向上している(82, 83)。本研究で解析したデータベースには、泌尿器科関連臓器の悪性腫瘍の症例が DCCH 等 762 施設から登録されており、このうち精巣胚細胞腫瘍 5,577 症例において初回治療が開始されたのは 605 施設 (79.3%) 存在した。本研究では、規模の大きな施設への集約化の状況を評価するために、施設規模を精巣胚細胞腫瘍の初回治療開始の経験症例数で分類した結果、精巣胚細胞腫瘍を 4 年間で 20~29 症例以上経験した施設は 42 施設、30 症例以上経験した施設は 19 施設と、精巣胚細胞腫瘍経験施設のそれぞれ 6.9%、3.1%を占めるに留まった。また施設毎の経験症例のうち II 期以上の進行病期を有した症例の割合は、施設規模によって有意差はない結果であった。一方で症例区分 4、すなわち「初回治療開始後の継続治療の症例、もしくは再発の症例」に区分された 1,317 症例を加えて解析すると、20~29 症例以上経験した施設は 66 施設、30 症例以上経験した施設は 38 施設であり、これらは精巣胚細胞腫瘍経験施設のそれぞれ 10.8%、6.2%を占めていた。また、症例区分 4 を加えた解析において精巣胚細胞腫瘍を 20 症例以上経験した施設を中核施設と定義すると、症例区分 4 の 1,317 例のうち、924 例 (70.2%) が中核病院で継続治療を受けていることが明

らかとなった。症例区分4は、紹介症例だけでなく、再発症例も含まれているため、施設規模毎の病期の評価はできなかった。この結果は、症例区分4は、初回治療を開始された症例と重複する登録を含んでいるため、中核病院での経験症例数を過大評価している可能性があるが、本邦での精巣胚細胞腫瘍の中核化の現状を反映している結果と考えられる。一方で今回のデータベースからは、紹介元の施設名や再発の状況などの詳細な情報が得られなかった。このため本邦における精巣悪性腫瘍の集約化が十分であるか評価するためには、患者の受診経路に関するより詳細な情報を含む今後の調査が必要である。

最後に本研究の限界について説明する。第一に院内がん登録において、臨床情報の登録が発展途上である点である。院内がん登録の項目は、登録基準の改訂のたびに追加されているが、精巣腫瘍に特化した登録事業ではないため、腫瘍マーカーや実施された化学療法のレジメン名など精巣腫瘍の疫学調査に必要な情報が全て十分に得られたとは言いがたい。第二に組織型の解析である。精巣胚細胞腫瘍は、複数の組織学的亜型が混合した病態を呈することが多いが、院内がん登録はICD-O-3に準拠した形態診断コードをひとつだけ登録している。このため混合型の胚細胞腫瘍の正確な成分や、ICD-O-3に含まれない細かな組織亜型の詳細については検討できなかった。また精巣腫瘍の大部分を占める胚細胞腫瘍は悪性腫瘍であるが、稀に精巣に発生するその他の良性腫瘍と術前の鑑別は困

難である。このため組織型の解析には良性腫瘍も合わせて検討できれば理想的であったが、院内がん登録では悪性腫瘍のみを登録の対象としていたため、本研究でも良性腫瘍は解析の対象に加えなかった。第三に年齢の解析である。一部の形態診断コードは成人と小児で異なっているため、年齢の中央値、平均値の信頼性はある程度担保されていると考えられるが、今回のデータベースにおいては、20歳未満の症例データを完全に除外したため、算出された年齢のデータは若干の誤差を含んでいる可能性がある。第四にさらに本研究が人口ベースの研究でない点である。本研究は、本邦における新規がん患者の少なくとも67%をカバーしていると考えられるが、リスク人口すべてを母集団とした解析ではないため、正確な罹患率の算出や、リスク人口の年齢分布による標準化を行うことができなかった。

6 統括

本研究では、本邦における精巣悪性腫瘍の動向について院内がん登録のデータベースを解析した。これにより精巣悪性腫瘍において本邦の最新の疫学的特性を検討し、諸外国における研究成果と比較することで得られる知見と現状の院内がん登録が抱える限界を示すことができた。本邦においては高齢の精巣悪性腫瘍に接する機会が増加傾向にあることが本研究から示唆された。背景に社会の高齢化が大きく関与することが想定された。精巣悪性腫瘍は治療強度を維持することが重要であるが、平均年齢が上がることで治療に難渋する症例も増加することが予想される。難症例に対応するために必要な集約化の実態についても本研究によってはじめて示すことができたが、本邦においてこの集約化が十分と言えるかどうか判断するためには今後さらなる検討が必要である。

7 謝辞

本研究の構想から研究計画の策定、データの分析方法、さらには結果の解釈に至るまで、懇切丁寧にご指導いただいた西山博之先生（筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎泌尿器外科学 教授）に深く感謝いたします。また、同じく多くのご指導やご助言をいただいた河合弘二先生（国際医療福祉大学 医学部 泌尿器科 教授）、神鳥周也先生（筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎泌尿器外科学 講師）、河原貴史先生（筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎泌尿器外科学 講師）、木村友和先生（筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎泌尿器外科学 講師）、データのご提供やデータベースの取り扱いについてご指導いただいた東尚弘先生（国立がん研究センター がん対策情報センター 部長）、奥山絢子先生（国立がん研究センター がん対策情報センター 室長）に深く感謝いたします。

最後に、本研究に際しこれまで多くのサポートをいただいた筑波大学腎泌尿器外科研究室の技官および大学院生の皆様、筑波大学腎泌尿器外科スタッフの先生方および秘書様方に深く感謝いたします。

8 出典

本学位論文では、Jpn J Clin Oncol. 2020 Sep 28;50(10):1201-1208. doi: 10.1093/jjco/hyaa110.に掲載された論文の内容を Oxford Academic の規定にしたがって再利用している。

9 略語

AFP	alpha fetoprotein
BEP	bleomycin, etoposide, cisplatin
DCCH	designated cancer care hospital
DLBCL	Diffuse large B cell lymphoma
EGCCCG	European Germ Cell Cancer Consensus Group
GCNIS	germ cell neoplasia in situ
hCG	human chorionic gonadotropin
ICD-O-3	International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition
IGCCC	International Germ Cell Consensus Classification
ITGCN	intratubular germ cell neoplasia
LDH	lactate dehydrogenase
NOS	nothing otherwise specified
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
UICC	Union for International Cancer Control

10 図表

表1 局在コード

停留精巣/異所性精巣 (C62.0)

下降精巣/陰嚢精巣 (C62.1)

精巣-部位不明 (C62.9)

表 2 形態診断コード

胚細胞腫瘍	
セミノーマ	セミノーマ, NOS 9061/3 セミノーマ, 退形成性 9062/3
非セミノーマ	胚細胞腫瘍-非セミノーマ性 9065/3 胎芽性癌, NOS 9070/3 卵黄のう腫瘍, NOS 9071/3 奇形腫, 悪性, NOS 9080/3 悪性転化を伴う奇形腫 9084/3 混合性胚細胞腫瘍 9085/3 絨毛癌, NOS 9100/3 他の胚細胞腫瘍成分を伴う絨毛癌 9101/3
精母細胞性腫瘍	精母細胞性セミノーマ 9063/3
高分化神経内分泌腫瘍	カルチノイド腫瘍, NOS 8240/3
上記に該当しない胚細胞腫瘍	管内悪性胚細胞腫瘍 9064/2 胚細胞腫瘍, NOS 9064/3 奇形癌 9081/3
性索間質性腫瘍	
	セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍, 低分化型 8631/3 セルトリ細胞癌 8640/3 ライディッヒ細胞腫瘍, 悪性 8650/3
血液リンパ組織性腫瘍	
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, NOS 9680/3
DLBCL 以外の血液リンパ組織性腫瘍	悪性リンパ腫, NOS 9590/3 胚中心限局型濾胞性腫瘍症 9591/3 B 細胞リンパ腫, NOS 9599/3 成熟 T 細胞リンパ腫, NOS 9670/3 バーキットリンパ腫, NOS 9673/3 胸腺びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 9679/3 バーキットリンパ腫, NOS 9687/3 T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫 9688/3 ろ胞性リンパ腫, NOS 9690/3 成熟 T 細胞リンパ腫 9702/3 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻腔及び鼻腔型 9719/3
その他の腫瘍	
	腺癌, NOS 8140/3 粘液性のう胞腺癌 8470/3

表 3 症例区分

症例区分 1	当該病院で腫瘍の診断がされたが、初回治療に関する治療方針の全てが他の医療機関で行われた症例
症例区分 2	診断並びに初回治療に関する決定・施行がなされた症例
症例区分 3	施設で診断確定されてから、当該病院（自施設）で初回治療方針に関する決定・施行が行われた症例
症例区分 4	初回治療開始後の継続治療の症例、もしくは再発の症例
症例区分 5	剖検による診断の症例
症例区分 8	その他、セカンドオピニオンのみ等で受診した症例

表 4 組織型の内訳と年齢分布

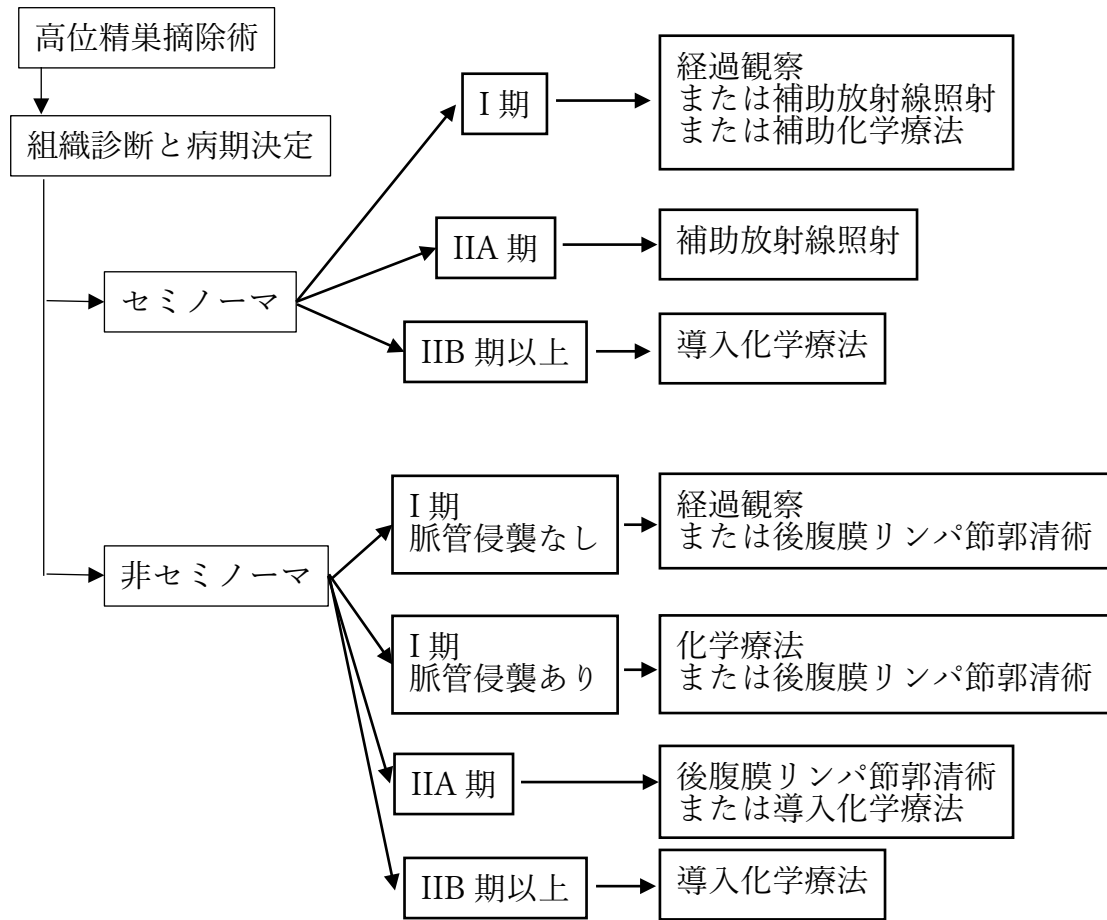
	n (%)	年齢の 中央値 [歳]	年齢の 平均値 [歳]	年齢の 範囲 [歳]	年齢の 四分位 範囲 [歳]
精巣悪性腫瘍	6510 (100%)	40	43.8	20-95	33-52
胚細胞腫瘍	5577 (85.7%)	38	39.8	20-92	32-46
セミノーマ	3925 (60.3%)	40	41.4	20-88	34-48
非セミノーマ	1570 (24.1%)	34	35.4	20-83	27-41
精母細胞性腫瘍	28 (0.4%)	65	61.7	31-92	53-72
高分化神経内分泌腫瘍	13 (0.2%)	66	57.8	23-76	47-71
上記以外	各 10 例未満 (<0.2%)				
性索間質性腫瘍	14 (0.2%)	64	58.4	37-76	43-72
血液リンパ組織腫瘍	911 (14.0%)	69	67.8	21-95	61-77
DLBCLs	856 (13.1%)	69	67.7	21-94	61-76
DLBCL 以外	各 10 例未満 (<0.2%)				
その他	各 10 例未満 (<0.2%)				

表 5 症例区分 2, 3 の施設毎の胚細胞症例数

症例数による 施設規模の分類	施設数	胚細胞腫瘍症例数
1-9	349 (57.7%)	1550 (27.8%)
10-19	195 (32.2%)	2465 (44.2%)
20-29	42 (6.9%)	854 (15.3%)
≥30	19 (3.1%)	708 (12.7%)
All	605	5577

表 6 症例区分 2, 3, 4 の施設規模毎の症例数

「のべ症例数」による施設規模の分類	施設数	施設区分 2, 3 の症例数	施設区分 4 ののべ症例数
1-9	316 (51.6%)	1249 (22.4%)	122 (9.3%)
10-19	192 (31.4%)	2215 (37.9%)	271 (20.6%)
20-29	66 (10.8%)	1117 (20.0%)	299 (22.7%)
≥30	38 (6.2%)	1096 (19.7%)	625 (47.5%)
All	612	5577	1317



I期：転移を認めない ※脈管侵襲：腫瘍細胞が血管やリンパ管に認められること

II期：横隔膜以下のリンパ節にのみ転移を認める（IIA：5cm未満、IIB：5cm以上）

III期：肺などに遠隔転移を認める

日本泌尿器科学会編『精巣腫瘍診療ガイドライン 2015年版』（金原出版より作成）

図1 精巣胚細胞腫瘍の治療戦略

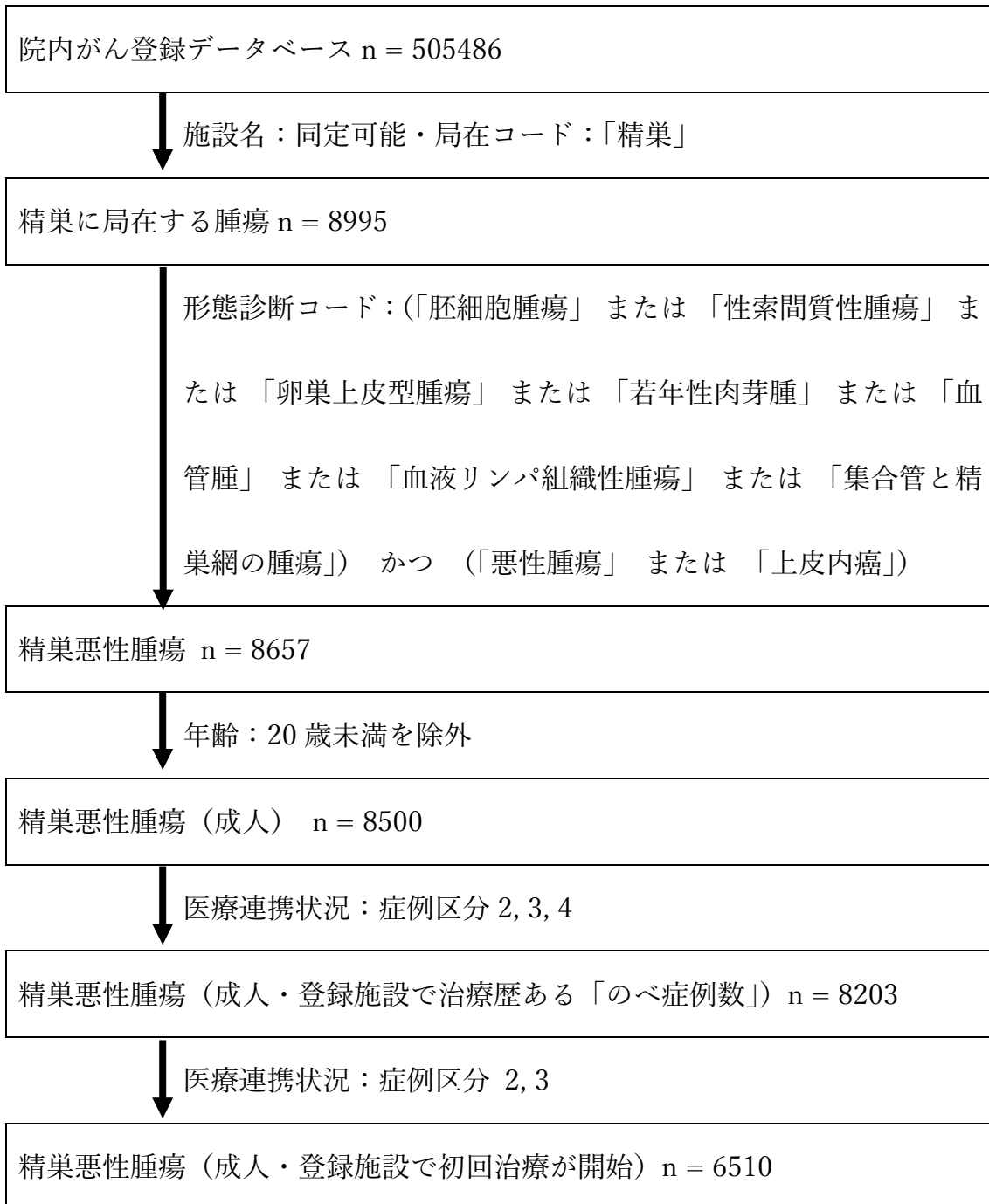


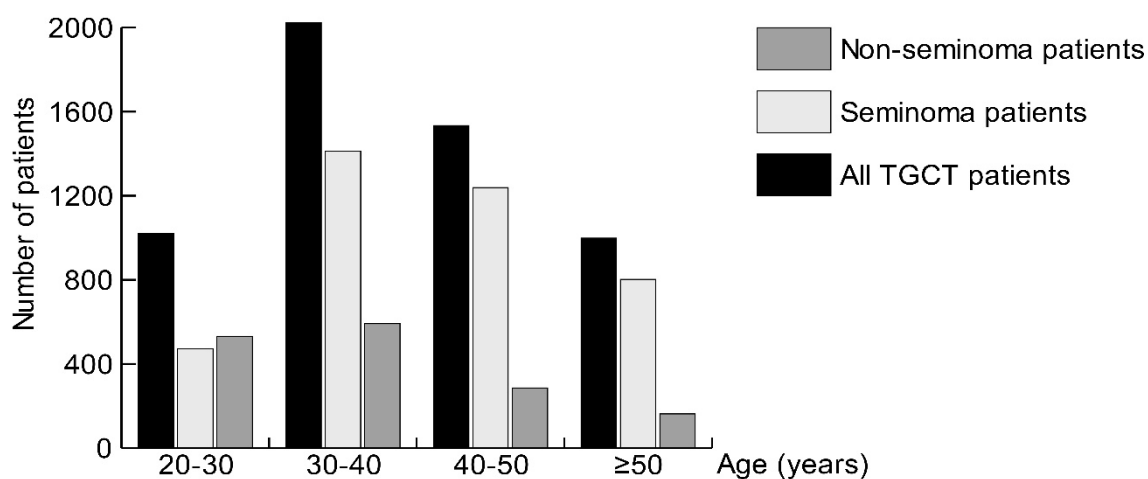
図2 抽出基準と除外基準

Non-seminoma patients : 非セミノーマ症例

Seminoma patients : セミノーマ症例

All TGCT patients : 全精巣胚細胞腫瘍症例

(a)



(b)

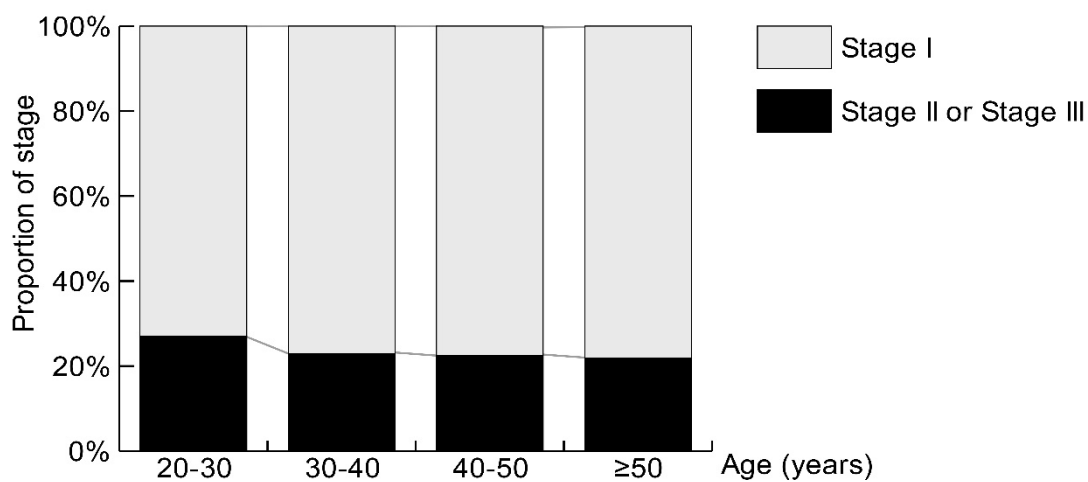


図3 精巣胚細胞腫瘍の症例数(a)と病期(b)

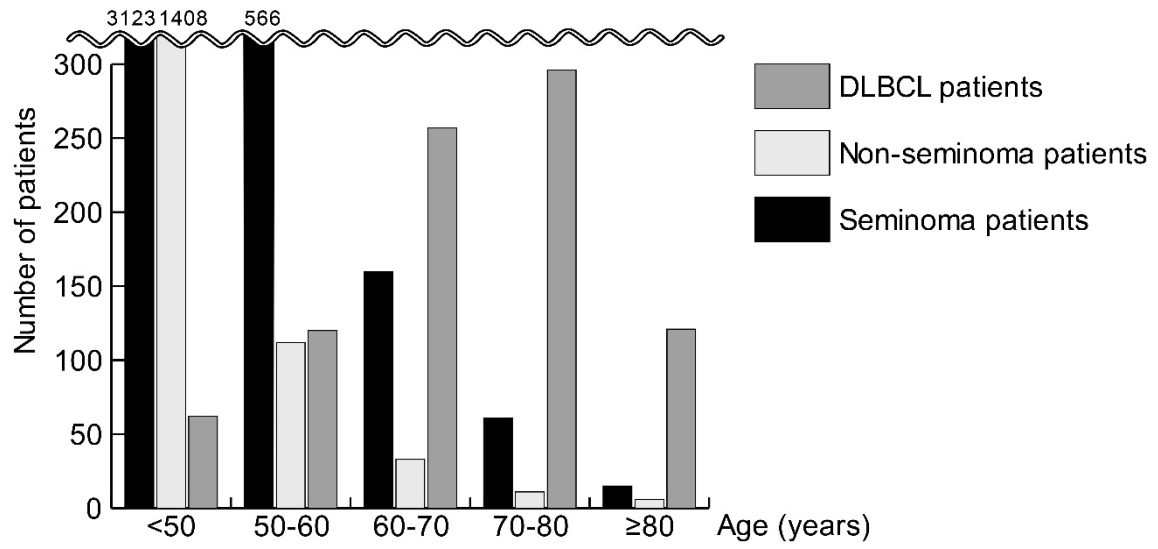


図 4 50 歳以上の精巣悪性腫瘍の年代別の症例数

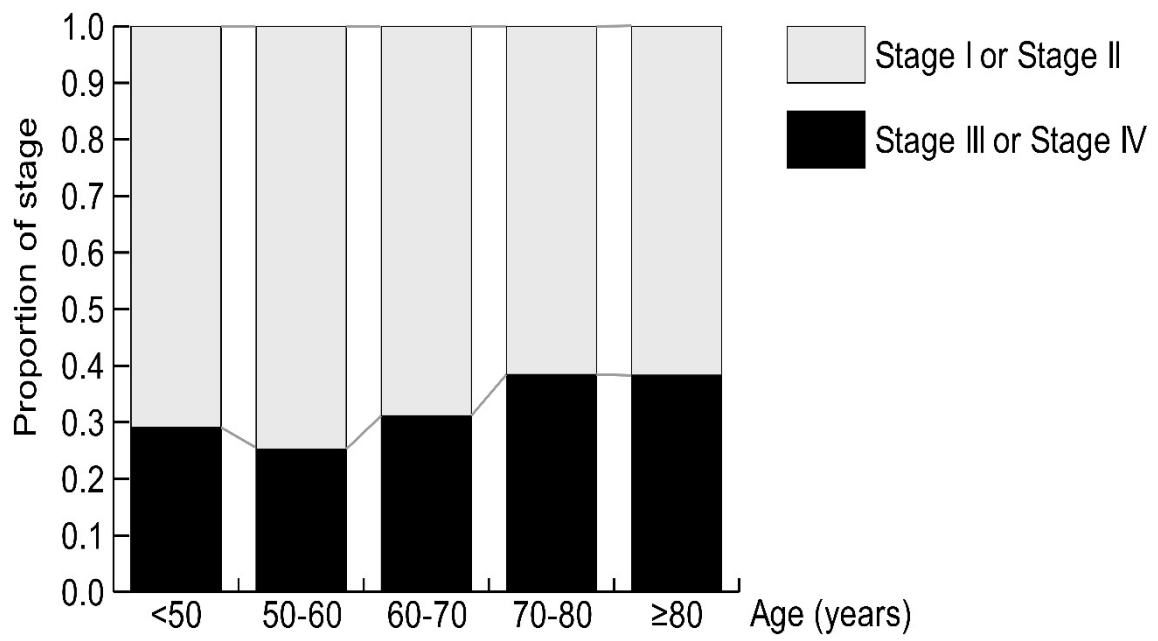


図5 年代別の DLBCL の病期

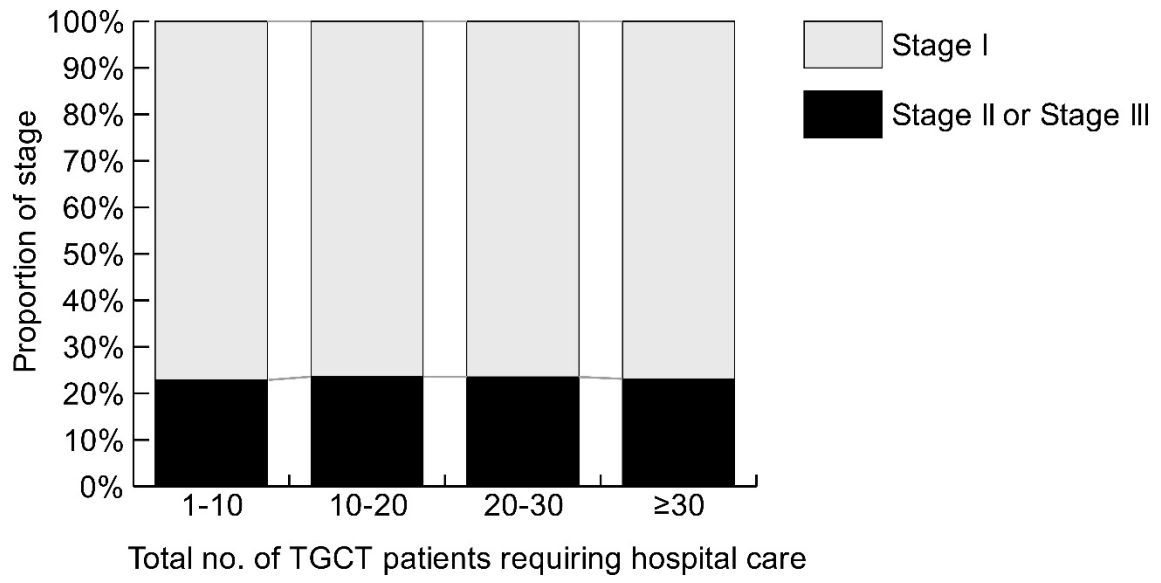


図 6 施設規模で層別化した精巣胚細胞腫瘍の病期

11 参考文献

1. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3085-92. Epub 2014/07/16. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0896. PubMed PMID: 25024068.
2. Kurobe M, Kawai K, Suetomi T, Iwamoto T, Waku N, Kawahara T, et al. High prevalence of hypogonadism determined by serum free testosterone level in Japanese testicular cancer survivors. *Int J Urol*. 2018;25(5):457-62. Epub 2018/02/27. doi: 10.1111/iju.13537. PubMed PMID: 29478250.
3. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014;65(6):1095-106. Epub 2013/11/26. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.004. PubMed PMID: 24268506.
4. Japan Rare Cancer Patient Network. Definition of rare cancers 2020 [2021/9/3]. Available from: <https://rarecancersjapan.org/en/rarecancers/>.
5. Hayes-Lattin B, Bleyer A. Testicular Cancer. *Cancer in Adolescents and Young Adults*. *Pediatric Oncology*2017. p. 307-18.
6. Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a

cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2169-78. Epub 2000/05/16. doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2169. PubMed PMID: 10811682.

7. McKiernan JM, Goluboff ET, Liberson GL, Golden R, Fisch H. Rising risk of testicular cancer by birth cohort in the United States from 1973 to 1995. *J Urol.* 1999;162(2):361-3. Epub 1999/07/20. PubMed PMID: 10411039.

8. McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5757-61. Epub 2005/08/20. doi: 10.1200/JCO.2005.08.227. PubMed PMID: 16110032.

9. Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer.* 2005;115(5):822-7. Epub 2005/02/11. doi: 10.1002/ijc.20931. PubMed PMID: 15704170.

10. Chien FL, Schwartz SM, Johnson RH. Increase in testicular germ cell tumor incidence among Hispanic adolescents and young adults in the United States. *Cancer.* 2014;120(17):2728-34. Epub 2014/07/22. doi: 10.1002/cncr.28684. PubMed PMID: 25044313; PubMed Central PMCID: PMC4454545.

11. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the Testis. In: Win AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology, ELEVENTH EDITION. 1. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 784-815.
12. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol.* 2009;181(2):452-61. Epub 2008/12/17. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.074. PubMed PMID: 19084853.
13. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(3):687-9. Epub 2008/11/01. doi: 10.1002/ijc.23936. PubMed PMID: 18973229.
14. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1056-66. Epub 2005/07/21. doi: 10.1093/jnci/dji185. PubMed PMID: 16030303.
15. Harland SJ. Conundrum of the hereditary component of testicular cancer. *Lancet.* 2000;356(9240):1455-6. Epub 2000/11/18. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02863-4. PubMed PMID: 11081522.
16. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological

clues. *Int J Androl*. 2006;29(1):205-10. Epub 2006/02/10. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00599.x. PubMed PMID: 16466541.

17. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs- Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93-105. Epub 2016/03/05. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029. PubMed PMID: 26935559.

18. The Japanese Urological Association, The Japanese Society of Pathology, Japan Radiological Society, Japanese Society of Medical Oncology. General Rule for Clinical and Pathological Studies on Testicular Tumors. 4th edn. Tokyo: Kanehara-Shuppan Inc.; 2018.

19. Petersen PM, Giwercman A, Hansen SW, Berthelsen JG, Daugaard G, Rorth M, et al. Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):173-9. Epub 1999/08/24. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.173. PubMed PMID: 10458231.

20. Richiardi L, Akre O, Montgomery SM, Lambe M, Kvist U, Ekbom A. Fecundity and twinning rates as measures of fertility before diagnosis of germ-cell testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(2):145-7. Epub 2004/01/22. doi: 10.1093/jnci/djh012. PubMed PMID: 14734704.

21. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, Sorensen BL, Christophersen IS, Hald T, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6559):1398-401. Epub 1986/11/29. doi: 10.1136/bmj.293.6559.1398. PubMed PMID: 3026550; PubMed Central PMCID: PMC1342169.
22. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005;18 Suppl 2:S61-79. Epub 2005/03/12. doi: 10.1038/modpathol.3800310. PubMed PMID: 15761467.
23. Cheville JC. Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. *Urol Clin North Am*. 1999;26(3):595-609. Epub 1999/09/24. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70201-9. PubMed PMID: 10494291.
24. Balzer BL, Ulbright TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(7):858-65. Epub 2006/07/05. doi: 10.1097/01.pas.0000209831.24230.56. PubMed PMID: 16819328.
25. Looijenga LH, Zafarana G, Grygalewicz B, Summersgill B, Debiec-

Rychter M, Veltman J, et al. Role of gain of 12p in germ cell tumour development. *APMIS*. 2003;111(1):161-71; discussion 72-3. Epub 2003/05/20. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.11101201.x. PubMed PMID: 12752258.

26. Wetherell D, Lawrentschuk N, Gyomber D. Spermatocytic seminoma with sarcoma: an indication for adjuvant chemotherapy in localized disease. *Korean J Urol*. 2013;54(12):884-7. Epub 2013/12/24. doi: 10.4111/kju.2013.54.12.884. PubMed PMID: 24363873; PubMed Central PMCID: PMC3866295.

27. Al-Obaidy KI, Idrees MT. Testicular Tumors: A Contemporary Update on Morphologic, Immunohistochemical and Molecular Features. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(4):258-75. Epub 2021/04/20. doi: 10.1097/PAP.0000000000000302. PubMed PMID: 33871428.

28. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(11):1361-7. Epub 1998/11/10. doi: 10.1097/00000478-199811000-00006. PubMed PMID: 9808128.

29. Hao C, Kang C, Kang X, Yu Z, Li T, Xue J. Primary Borderline Mucinous

Testicular Tumor: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol.* 2020;10:619774. Epub 2021/03/27. doi: 10.3389/fonc.2020.619774. PubMed PMID: 33767975; PubMed Central PMCID: PMC7986722.

30. Weiss VL, Brock JW, Cajaiba MM. Juvenile xanthogranuloma: an unusual cause of intratesticular mass in childhood. *Urology.* 2014;83(5):1173-5. Epub 2014/03/04. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.034. PubMed PMID: 24582118.

31. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol.* 1999;26(3):259-69. Epub 1999/06/22. PubMed PMID: 10375083.

32. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):20-7. Epub 2002/12/31. doi: 10.1200/JCO.2003.11.141. PubMed PMID: 12506165.

33. Al-Obaidy KI, Idrees MT, Grignon DJ, Ulbright TM. Adenocarcinoma of the Rete Testis: Clinicopathologic and Immunohistochemical Characterization of 6 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(5):670-81. Epub 2019/01/25. doi: 10.1097/PAS.0000000000001219. PubMed PMID: 30676333.

34. Sobin LH. TNM: principles, history, and relation to other prognostic

factors. *Cancer*. 2001;91(8 Suppl):1589-92. Epub 2001/04/20. doi: 10.1002/1097-0142(20010415)91:8+<1589::aid-cnrc1170>3.0.co;2-k. PubMed PMID: 11309755.

35. van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42(7):820-6. Epub 2006/04/01. doi: 10.1016/j.ejca.2005.08.043. PubMed PMID: 16574403.

36. Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol*. 1994;152(1):111-3; discussion 4. Epub 1994/07/01. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32830-6. PubMed PMID: 7515445.

37. Oldenburg J, Fossa SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi125-32. Epub 2013/10/23. doi: 10.1093/annonc/mdt304. PubMed PMID: 24078656.

38. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors:

recommendations for patient selection. *J Clin Oncol*. 1990;8(10):1683-94. Epub 1990/10/01. doi: 10.1200/JCO.1990.8.10.1683. PubMed PMID: 2170590.

39. Nitta S, Kawai K, Kimura T, Kandori S, Kawahara T, Kojima T, et al. Advanced germ cell tumor patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: Impact of residual teratoma on prognosis. *Int J Urol*. 2021;28(8):840-7. Epub 2021/06/05. doi: 10.1111/iju.14587. PubMed PMID: 34085325.

40. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):594-603. Epub 1997/02/01. doi: 10.1200/JCO.1997.15.2.594. PubMed PMID: 9053482.

41. Gillessen S, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Tryakin A, Albany C, et al. Redefining the IGCCCG classification in advanced non-seminoma. *Annals of Oncology*. 2019;30:v357-v8. doi: 10.1093/annonc/mdz249.002.

42. Kawai K, Miyazaki J. Recent advance in treatment of poor-risk testicular tumor. *Japanese Journal of Clinical Urology*. 2020;74(10):719-25. doi: 10.11477/mf.1413207010.

43. Kawai K, Ando S, Hinotsu S, Oikawa T, Sekido N, Miyanaga N, et al.

Completion and toxicity of induction chemotherapy for metastatic testicular cancer: an updated evaluation of Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(7):425-31. Epub 2006/06/23. doi: 10.1093/jjco/hyl053. PubMed PMID: 16790450.

44. Kawai K, Akaza H. Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic testicular germ cell cancer. *Cancer Sci.* 2010;101(1):22-8. Epub 2009/11/20. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01373.x. PubMed PMID: 19922501.

45. Einhorn LH, Foster RS. Bleomycin, etoposide, and cisplatin for three cycles compared with etoposide and cisplatin for four cycles in good-risk germ cell tumors: is there a preferred regimen? *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2597-8; author reply 8-9. Epub 2006/06/01. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6184. PubMed PMID: 16735718.

46. Shiga M, Kawai K, Kojyo K, Kurobe M, Ichioka D, Yoshino T, et al. A Case of Advanced Seminoma in a 79-Year-Old Man Successfully Treated with Etoposide and Cisplatin. *Acta Urol Jpn.* 2015;61(12):515-8. Epub 2016/01/23. PubMed PMID: 26790767.

47. Inai H, Kawai K, Kojima T, Joraku A, Shimazui T, Yamauchi A, et al.

Oncological outcomes of metastatic testicular cancers under centralized management through regional medical network. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(12):1249-54. Epub 2013/10/09. doi: 10.1093/jjco/hyt152. PubMed PMID: 24101656.

48. Beyer J, Albers P, Altena R, Aparicio J, Bokemeyer C, Busch J, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(4):878-88. Epub 2012/11/16. doi: 10.1093/annonc/mds579. PubMed PMID: 23152360; PubMed Central PMCID: PMC3603440.

49. Sekine I. The value of case reports in medical education. *Chiba medical journal.* 2017;93(1):31-3.

50. Cabinet Office. Annual Report on the Aging Society 2017 (Summary) Tokyo: Cabinet Office, Government of Japan; 2017. Available from: https://www8.cao.go.jp/kourei/english/annualreport/2017/2017pdf_e.html.

51. Nagumo Y, Kandori S, Nishiyama H. Rare Cancers in the Genitourinary Tract. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy.* 2020;47(7):1026-30. Epub 2020/07/17. PubMed PMID: 32668844.

52. Tomizuka T, Namikawa K, Higashi T. Characteristics of melanoma in Japan: a nationwide registry analysis 2011-2013. *Melanoma Res.* 2017;27(5):492-7. Epub 2017/06/14. doi: 10.1097/CMR.0000000000000375. PubMed PMID: 28609317.
53. Kanayama H. Urologic cancer registration. *Official Journal of the Japan Association of Endocrine Surgeons and the Japanese Society of Thyroid Surgery.* 2014;31(1):44-7. doi: 10.11226/jaesjsts.31.1_44.
54. Higashi T, Nakamura F, Shibata A, Emori Y, Nishimoto H. The national database of hospital-based cancer registries: a nationwide infrastructure to support evidence-based cancer care and cancer control policy in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(1):2-8. Epub 2013/03/02. doi: 10.1093/jjco/hyt013. PubMed PMID: 23448800.
55. Inoue I, Nakamura F, Matsumoto K, Takimoto T, Higashi T. Cancer in adolescents and young adults: National incidence and characteristics in Japan. *Cancer Epidemiol.* 2017;51:74-80. Epub 2017/10/28. doi: 10.1016/j.canep.2017.10.010. PubMed PMID: 29078121.
56. Okuyama A, Higashi T. Patterns of cancer treatment in different age groups in Japan: an analysis of hospital-based cancer registry data, 2012-2015. *Jpn*

J Clin Oncol. 2018;48(5):417-25. Epub 2018/03/29. doi: 10.1093/jjco/hyy032.

PubMed PMID: 29590399.

57. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1977;61(6):1023-7. Epub 1977/09/01. PubMed PMID: 902260.

58. Campbell CM, Middleton AW, Jr. Malignant gonadal stromal tumor: case report and review of the literature. *J Urol.* 1981;125(2):257-9. Epub 1981/02/01. doi: 10.1016/s0022-5347(17)54996-4. PubMed PMID: 7009890.

59. Minei S, Fujimura K, Kishimoto Y, Saito T, Okada K, Yukie T. Sex cord/stromal tumor of the testis, incompletely differentiated forms: A case report. *Japanese Journal of Clinical Urology.* 2002;56(10):827-30. doi: 10.11477/mf.1413903618.

60. Woldu SL, Aydin AM, Rao AV, Hutchinson RC, Singla N, Clinton TN, et al. Differences at Presentation and Treatment of Testicular Cancer in Hispanic Men: Institutional and National Hospital-based Analyses. *Urology.* 2018;112:103-11. Epub 2017/10/29. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.059. PubMed PMID: 29079210.

61. Bonet AS, Munoz-Delgado EG, Vico FJ, Ruiz JC, Chapado MS. Analysis

of clinical-pathologic variables, staging and prognostic groups, and therapeutic results of 106 germ-cell testicular tumors. Arch Esp Urol. 2011;64(10):972-80. Epub 2012/01/10. PubMed PMID: 22228895.

62. Lorenzo L, Marzullo L, Luján S, Rogel R, Broseta E, Boronat F. Principales características clínicas y de supervivencia en una serie de tumores testiculares primarios. Revista Internacional de Andrología. 2017;15(2):39-44. doi: 10.1016/j.androl.2016.07.001.

63. Dusaud M, Durand X, Desfemmes FR, Molimard B, Bayoud Y, Audouin M, et al. A 20-Year Epidemiological Review of Testis Cancer at a French Military Hospital. Mil Med. 2015;180(11):1184-8. Epub 2015/11/06. doi: 10.7205/MILMED-D-14-00604. PubMed PMID: 26540711.

64. Gurney JK, Sarfati D, Stanley J. Obscure etiology, unusual disparity: the epidemiology of testicular cancer in New Zealand. Cancer Causes Control. 2015;26(4):561-9. Epub 2015/02/18. doi: 10.1007/s10552-015-0533-4. PubMed PMID: 25687480.

65. Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama H, Ohyama C, Suzuki K, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer

Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 2014;21(8):S1-6. Epub 2014/04/15. doi: 10.1111/iju.12441. PubMed PMID: 24725194.

66. The National Statistics Center. Population and Households of Japan. Final Report of the 2015 Population Census. 2015 [2019/7/17]. Available from: <https://www.e-stat.go.jp/en/stat-search/files/>.

67. Moller H. Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. *Eur Urol*. 1993;23(1):8-13; discussion 4-5. Epub 1993/01/01. doi: 10.1159/000474564. PubMed PMID: 8386660.

68. Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF, Matthews JP. Trebling of the incidence of testicular cancer in victoria, Australia (1950-1985). *Cancer*. 1991;68(1):211-9. Epub 1991/07/01. doi: 10.1002/1097-0142(19910701)68:1<211::aid-cnrcr2820680139>3.0.co;2-q. PubMed PMID: 1646683.

69. Richiardi L, Bellocco R, Adami HO, Torrang A, Barlow L, Hakulinen T, et al. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2157-66. Epub 2004/12/16. PubMed PMID: 15598775.

70. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol.* 2014;32(1):33 e1-6. Epub 2013/02/12. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.12.002. PubMed PMID: 23395239.
71. Stang A, Rusner C, Stabenow R. Changing epidemiologic features of testicular germ cell cancer in Germany: corroboration at population level. *Urol Oncol.* 2013;31(8):1839-40. Epub 2013/09/17. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.07.007. PubMed PMID: 24035419.
72. Rusner C, Trabert B, Katalinic A, Kieschke J, Emrich K, Stang A, et al. Incidence patterns and trends of malignant gonadal and extragonadal germ cell tumors in Germany, 1998-2008. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(4):370-3. Epub 2013/05/21. doi: 10.1016/j.canep.2013.04.003. PubMed PMID: 23683844; PubMed Central PMCID: PMC4029332.
73. Kawai T, Tanaka Y, Cancer Registration Committee of the Japanese Urological A. Clinical characteristics of testicular germ cell tumors in patients aged 50 years and older: A large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 2017;24(2):124-8.

Epub 2016/12/05. doi: 10.1111/iju.13268. PubMed PMID: 27915468.

74. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*. 1999;83(6):815-22. Epub 1999/12/22. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<815::aid-ijc21>3.0.co;2-z. PubMed PMID: 10597201.

75. Meeks JJ, Sheinfeld J, Eggener SE. Environmental toxicology of testicular cancer. *Urol Oncol*. 2012;30(2):212-5. Epub 2012/03/06. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.09.009. PubMed PMID: 22385991.

76. Moller MB, d'Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Eur J Cancer*. 1994;30A(12):1760-4. Epub 1994/01/01. doi: 10.1016/0959-8049(94)00311-r. PubMed PMID: 7880601.

77. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood*. 2014;123(4):486-93. Epub 2013/11/28. doi: 10.1182/blood-2013-10-530659. PubMed PMID: 24282217.

78. Dieckmann KP, Richter-Simonsen H, Kulejewski M, Ikogho R, Zecha H, Anheuser P, et al. Testicular Germ-Cell Tumours: A Descriptive Analysis of

Clinical Characteristics at First Presentation. *Urol Int.* 2018;100(4):409-19. Epub 2018/04/13. doi: 10.1159/000488284. PubMed PMID: 29649815; PubMed Central PMCID: PMC6039091.

79. Feldman DR, Voss MH, Jacobsen EP, Jia X, Suarez JA, Turkula S, et al. Clinical features, presentation, and tolerance of platinum-based chemotherapy in germ cell tumor patients 50 years of age and older. *Cancer.* 2013;119(14):2574-81. Epub 2013/04/23. doi: 10.1002/cncr.28025. PubMed PMID: 23606402.

80. Miller RE, Markt SC, O'Donnell E, Bernard B, Albiges LK, Beard C, et al. Age \geq 40 Years Is Associated with Adverse Outcome in Metastatic Germ Cell Cancer Despite Appropriate Intended Chemotherapy. *Eur Urol Focus.* 2017;3(6):621-8. Epub 2017/07/30. doi: 10.1016/j.euf.2016.10.005. PubMed PMID: 28753801.

81. Simpson AB, Paul J, Graham J, Kaye SB. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer.* 1998;78(8):1061-6. Epub 1998/10/29. doi: 10.1038/bjc.1998.628. PubMed PMID: 9792151; PubMed Central PMCID: PMC603168.

82. Woldu SL, Matulay JT, Clinton TN, Singla N, Krabbe L-M, Hutchinson

RC, et al. Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2018;36(1):14.e7-.e5. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.08.024.

83. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(10):839-46. Epub 1999/05/26. doi: 10.1093/jnci/91.10.839. PubMed PMID: 10340903.